

## LA DETERMINACIÓN SISTEMÁTICA DE LOS METABOLITOS DE LA AZATIOPRINA DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII) TRATADOS CON TIOPURÍNICOS NO ES ÚTIL: RESULTADOS FINALES DEL ESTUDIO METAZA

Y. González-Lama<sup>a,b</sup>, A.G. McNicholl<sup>a</sup>, F. Bermejo<sup>c</sup>, A. López-Sanromán<sup>d</sup>, M.V. García<sup>e</sup>, M. Esteve<sup>f</sup>, J.L. Cabriada<sup>g</sup>, R. Pajares<sup>h</sup>, F. Casellas<sup>i</sup>, O. Merino<sup>j</sup>, D. Carpio<sup>k</sup>, M. Calvo<sup>l</sup>, C. Muñoz<sup>m</sup>, M. Calvo<sup>n</sup>, L.M. Benito<sup>o</sup>, L. Bufanda<sup>p</sup>, F.J. García-Hernández<sup>q</sup>, E. Ricart<sup>r</sup>, D. Ginard<sup>s</sup>, M. Velasco<sup>a</sup>, J.A. Carneros<sup>c</sup>, N. Manceño<sup>h</sup>, M.I. Vera<sup>l</sup>, A. Algaba<sup>c</sup>, C. Froilan<sup>h</sup>, L. Abreu<sup>l</sup>, J. Maté<sup>a</sup>, C. Cara<sup>t</sup>, J.P. Gisbert<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Ap. Digestivo, La Princesa, Madrid

<sup>b</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Getafe, Madrid

<sup>c</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Fuenlabrada, Madrid

<sup>d</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Ramón y Cajal, Madrid

<sup>e</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Reina Sofía, Córdoba

<sup>f</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Mutua de Terrasa, Barcelona

<sup>g</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Galdakao, Vizcaya

<sup>h</sup>Servicio de Ap. Digestivo, La Paz, Madrid

<sup>i</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Vall d'Hebron, Barcelona

<sup>j</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Cruces, Bilbao

<sup>k</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Montecelo, Pontevedra

<sup>l</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Puerta de Hierro, Madrid

<sup>m</sup>Servicio de Ap. Digestivo, San Eloy, Vizcaya

<sup>n</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Alto Deba, Guipúzcoa

<sup>o</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Virgen del Toro, Menorca

<sup>p</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Donostia, San Sebastián

<sup>q</sup>Servicio de Ap. Digestivo, San Juan de Dios, Sevilla

<sup>r</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Clínic, Barcelona

<sup>s</sup>Servicio de Ap. Digestivo, Son Dureta, Mallorca

<sup>t</sup>Servicio de Ap. Digestivo, UCB Pharma, Madrid

**Introducción:** La elevación de los niveles séricos de los nucleótidos de la 6-tioguanina (6TGN) en los pacientes tratados con tiopurinas se ha relacionado con una mayor probabilidad de alcanzar la remisión, pero la traducción clínica de este hallazgo es dudosa.

**Objetivos y métodos:** Estudio prospectivo y multicéntrico para establecer la utilidad de la determinación sistemática de 6TGN como predictor o marcador de la eficacia de la azatioprina (AZA) o mercaptopurina (MP) en los pacientes con EII. Se determinaron los niveles séricos de 6TGN y 6-metilmercaptopurina-ribonucleótidos (6MMPR) en pacientes que comenzaban tratamiento con AZA/MP por corticoreistencia o corticodependencia. Esta determinación se realizó periódicamente durante el descenso de los esteroides y, una vez suspendidos éstos, hasta la aparición de un nuevo brote (persistencia de la corticoreistencia o dependencia) o durante 6 meses en los casos en los que se mantenía la respuesta clínica. Sólo se incluyeron pacientes cuya actividad de la tiopurina-metiltransferasa (TPMT) era mayor de 5 U/ml.

**Resultados:** Se incluyeron inicialmente 153 pacientes y 140 finalizaron el estudio (edad media 36 años, 50% varones, 72% con enfermedad de Crohn. No se encontraron diferencias significativas en los niveles medios de 6TGN (o en las razones 6TGN/6MMPR o 6TGN/TPMT) a las 2, 4, 6 semanas y 2, 4 o 6 meses tras abandonar los esteroides, entre aquellos pacientes que en cada momento estaban o no en remisión clínica. El área bajo la curva ROC que evalúa la fiabilidad de los niveles de 6TGN en el diagnóstico de respuesta clínica en cada punto fue menor de 0,7 en todos los casos. Entre los niveles de 6TGN, no se encontró ningún punto de corte con una sensibilidad y especificidad útil, incluidos los valores de 230 o 250 pmol/8 × 10<sup>8</sup> (que son los habitualmente propuestos en la literatura). El área bajo la curva ROC que evalúa la fiabilidad de la determinación de 6TGN a las 2 semanas, 1, 2 o 4 meses tras iniciar

AZA/MP para predecir la respuesta al final del seguimiento fue también menor de 0,7 en todos los casos. Una vez más, no se encontró ningún punto de corte útil. Se describió toxicidad relacionada con AZA/MP en 9 casos (6,4%), incluyendo sólo 3 casos de mielotoxicidad y ninguno de hepatotoxicidad. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de 6TGN de aquellos pacientes que sufrieron toxicidad relacionada con tiopurínicos. Específicamente, los niveles de 6TGN no se correlacionaron con el riesgo de sufrir mielotoxicidad.

**Conclusión:** La determinación sistemática de los metabolitos de la AZA en los pacientes con EII que reciben tratamiento con tiopurinas, con el objetivo de predecir o valorar la respuesta al tratamiento o su seguridad, no puede ser recomendada.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.089

## LA EMIGRACIÓN A PAÍSES MÁS INDUSTRIALIZADOS ES UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

M. Barreiro<sup>a,b</sup>, A. Álvarez<sup>a,b</sup>, R. Souto<sup>a,b</sup>, M. Iglesias<sup>b</sup>, A. Lorenzo<sup>a</sup>, R. Ferreira<sup>a,b</sup>, J.E. Domínguez Muñoz<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Serv. Aparato Digestivo, Hospital Clínico de Santiago

<sup>b</sup>Fundación para la Investigación en Enfermedades del Aparato Digestivo

**Introducción:** Junto con la genética, es sabido que los factores ambientales influyen en el riesgo a desarrollar EII. Está ampliamente aceptado que existe una mayor incidencia de EII en las áreas más industrializadas, sin embargo en algunas áreas específicas la predisposición genética puede actuar como elemento de confusión. Excluyendo el potencial papel de la genética, nuestra hipótesis es que la gente que emigra a países más industrializados tiene un mayor riesgo de desarrollar EII.

**Objetivo:** Del estudio es evaluar el riesgo de desarrollar EII en los sujetos que vuelven a Galicia tras haber emigrado a otros países con distintos grados de desarrollo e industrialización.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron de manera consecutiva a pacientes mayores de 18 años diagnosticados en los últimos 8 años de enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU). Como controles fueron incluidos sujetos sanos pareados en edad y sexo y sin historia familiar de EII. Todos los pacientes y controles eran gallegos. A todos los pacientes y controles se les realizó una entrevista específica sobre emigración a otros países. Se definió emigración como haber vivido durante al menos un año en un país extranjero. Los resultados se muestran en OR y 95%IC, y fueron analizados utilizando un Chi-cuadrado o un test exacto de Fisher cuando se requirió.

**Resultados:** Se incluyeron de forma consecutiva 242 pacientes con EII (105 EC y 137 CU; 119 hombres, edad media 38 años, rango 18-76) y 242 controles pareados por edad y sexo. 52 (21,4%) pacientes con EII habían vivido previamente en el extranjero. De ellos, 34 (14%) habían emigrado a países de Europa occidental (principalmente Alemania y Suiza) y 16 (7%) a Sudamérica (básicamente a Argentina y Venezuela). El riesgo de desarrollar EII fue significativamente más alto en los sujetos que habían emigrado (OR = 1,93; 95%IC: 1,19-3,15; p < 0,01). Este riesgo es específico en los sujetos con una historia de emigración a los países industrializados de Europa (OR = 1,91; 95%IC: 1,07-3,47; p = 0,02), y no en los que emigraron a Sudamérica (OR = 1,48; 95%IC: 0,67-3,27; n.s.). No se observaron diferencias entre la EC y la CU y el potencial riesgo de la emigración.